



**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA ACTUALIZADA  
DE LOS POSIBLES EFECTOS  
FUNCIONALES DE DIFERENTES  
NUTRIENTES DEL POMELO (*C. paradisi*)**





# INFORME FINAL

**INF.986**

---

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA ACTUALIZADA DE LOS  
POSIBLES EFECTOS FUNCIONALES DE DIFERENTES  
NUTRIENTES DEL POMELO (*C. paradisi*)**

**PRINCIPAL RESEARCHER**

José Luis Mullor Sanjosé, PhD

**DATE**

18/08/2021



## CLIENTE

AILIMPO S.A.

Villaleal, 3

30001 Murcia, MURCIA (España)

CIF: G73005027

## DIRECTOR CIENTÍFICO

José Luis Mullor, PhD

[jlmullor@bionos.es](mailto:jlmullor@bionos.es)

## EMPRESA

Bionos Biotech, S.L.

Biopolo La Fe, Av. Fernando Abril Martorell 106, Torre A, 1ª planta

46026 Valencia (Spain)

Phone: +96 124 32 19

## INDEX

<b>Resumen Ejecutivo.</b> ....	<b>5</b>
<b>1 Título.</b> .....	<b>7</b>
<b>2 Introducción.</b> .....	<b>7</b>
<b>3 El género Citrus.</b> .....	<b>8</b>
3.1 Características botánicas y presencia de <i>C. paradisi</i> . ....	9
<b>4 Composición química de <i>C. paradisi</i>.</b> .....	<b>12</b>
<b>5 Propiedades biomédicas de <i>C. paradisi</i>.</b> .....	<b>18</b>
5.1 Actividad anti-microbiana. ....	18
5.2 Actividad insecticida. ....	19
5.3 Efecto antioxidante. ....	19
5.4 Efectos en el sistema cardiovascular. ....	20
5.5 Efecto antidiabético. ....	21
5.6 Efectos en el sistema digestivo. ....	22
5.7 Aplicaciones dietéticas. ....	23
5.8 Interacciones con el consumo de fármacos. ....	23
5.9 Actividad anticancerígena. ....	24
5.10 Actividad en el Sistema Nervioso. ....	24
5.11 Actividad en el tejido óseo. ....	25
<b>6 <i>C. paradisi</i> en la industria alimentaria.</b> .....	<b>28</b>
<b>7 <i>C. paradisi</i> en la industria cosmética.</b> .....	<b>29</b>
<b>8 <i>C. paradisi</i> en las industrias ambiental y energética.</b> .....	<b>30</b>

<b>9 Biodisponibilidad de los nutrientes de <i>C. paradisi</i>.</b> .....	<b>30</b>
<b>10 Conclusiones.</b> .....	<b>32</b>
<b>11 Referencias y notas</b> .....	<b>34</b>

## Resumen Ejecutivo.

En su breve historia, el pomelo ha recibido la consideración de fruta con gran cantidad de propiedades funcionales beneficiosas para el organismo por su rica composición química. Sin embargo, muchos de estos efectos se han asumido como ciertos más por la tradición que por los estudios específicos que se hayan realizado al respecto.

El objetivo del presente informe consiste en realizar una revisión bibliográfica de las evidencias científicas acerca de la funcionalidad y la efectividad biológica de los diferentes extractos obtenibles a partir del pomelo como materia prima, así como de sus elementos más importantes por su concentración o actividad.

Los estudios se han centrado en los efectos producidos por el **jugo** o extractos obtenidos de la **piel** y **semilla** del pomelo, o bien por los compuestos químicos más abundantes en el mismo, principalmente el D-limoneno y la naringenina.

Para el extracto obtenido de la **piel**, así como su aceite esencial, varios estudios demuestran su potencial como agente **antibacteriano, antifúngico e insecticida**.

En cuanto a la **semilla**, se ha demostrado su **potencial antioxidante** cuando se consume en su totalidad, mientras que su extracto de glicerina tiene además actividad **antibacteriana**. Su extracto metanólico ha demostrado tener **propiedades beneficiosas para el sistema cardiovascular**, así como para el **tratamiento de la diabetes**, mientras que otros tipos de extractos de la semilla ayudarían a la **prevención de lesiones gástricas y hepáticas**.

En cuanto al **jugo**, diversos estudios han logrado establecer **efectos beneficiosos para el sistema cardiovascular**, así como para el **tratamiento de la diabetes** y **prevención de lesiones gástricas**, habiéndose confirmado también sus efectos popularmente atribuidos como **agente dietético**, pues es capaz de reducir los niveles de grasa y colesterol, así como de producir un descenso efectivo del peso.

Para el **D-limoneno**, se ha demostrado su **potencial antidiabético**, además de ser beneficioso para la **función gástrica** y tener un gran potencial para **mejorar la absorción**

**de nutrientes** en el intestino. Además, ha demostrado tener **propiedades analgésicas y ansiolíticas**. También, estudios preliminares sugieren su posible uso como **anticancerígeno** para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, efecto que comparte con la **bergamotina**, también presente en el pomelo.

Otros estudios aportan evidencia sobre los efectos aportados por la **naringenina**, quedando demostrados su actividad como agente **antioxidante y antidepresivo**, así como sus **efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular**.

Por último, estudios llevados a cabo con diferentes **furancumarinas** presentes en el pomelo muestran su capacidad para **incrementar la densidad ósea** mediante la estimulación de la diferenciación y función de los osteoblastos.

Además de sus usos médicos, en esta revisión se han mostrado otras aplicaciones como las de la **industria alimentaria**, gracias a los efectos **antifúngicos** para la conservación de alimentos, o las de la **industria cosmética** para la que se describen diversas aplicaciones para **fortalecer la piel**, o para prevenir el efecto del **acné, la caspa o el impétigo** entre otras funciones.

Por otro lado, muchos de los compuestos presentes en el jugo de pomelo podrían presentar dificultades para su absorción en el intestino y demostrar el efecto fisiológico esperado debido a la matriz y el entorno en el que se encuentran. Además, es importante destacar el efecto de las interacciones con el consumo de fármacos por sus posibles implicaciones en la salud humana.

En este sentido, futuros estudios deben centrar esfuerzos en la modificación de los sistemas de administración oral y realizar ensayos clínicos que demuestren la seguridad y la eficacia en grupos de individuos humanos, mejorando la carga útil de los nutrientes, su estabilidad in vivo, su biodistribución y su eficacia en la funcionalidad biológica.

## 1 Título.

Revisión bibliográfica actualizada de los posibles efectos funcionales de diferentes nutrientes del pomelo (*C. paradisi*).

## 2 Introducción.

*Citrus x paradisi* (en adelante *Citrus paradisi* o *C. paradisi*) es un árbol de hoja perenne y frutos carnosos comestibles de la familia Rutaceae. Su fruto, el pomelo, es una fruta cítrica cuya pulpa suele ser consumida entera o en forma de jugo, al que se le suele añadir glicerina vegetal para reducir su acidez y amargor. Además, se le atribuyen propiedades medicinales tanto a la piel como a los extractos de la semilla, siendo estos subproductos de la producción de jugo de pomelo.

El pomelo se ingiere comúnmente para perder peso. En los alimentos y bebidas, el pomelo se consume como fruta y jugo y se utiliza como un componente saborizante. También se aplica para tratar el asma, los niveles altos de colesterol, cáncer y muchas otras condiciones, pero, hasta el momento, no existe suficiente evidencia científica para apoyar estos usos desde la comunidad médica.

En la industria manufacturera, el aceite de pomelo y el extracto de semilla de pomelo se utilizan como un componente de fragancia en los jabones y cosméticos, y en el hogar se utiliza para limpiar las frutas, verduras, carnes, superficies y útiles de cocina, platos, etc.

En la agricultura, el extracto de semilla de pomelo se utiliza para eliminar las bacterias y los hongos, detener el crecimiento del moho, neutralizar los parásitos en los alimentos para animales, conservar los alimentos y desinfectar el agua.

Es importante recordar que las interacciones entre los medicamentos y el jugo de pomelo están bien documentadas, por lo que es conveniente consultar con un médico antes de consumirlo en conjunción con algún medicamento<sup>1</sup>.

El objetivo de esta revisión sistemática es ofrecer una visión general de los trabajos científicos y un análisis en profundidad de las últimas investigaciones relacionadas con *C. paradisi* como una especie vegetal valiosa e importante en



farmacia, cosmetología y la industria alimentaria.

### 3 El género *Citrus*.

El género *Citrus* es una de las subunidades taxonómicas más importantes de la familia *Rutaceae*. Los frutos producidos por las especies pertenecientes a este género se llaman 'cítricos' en lenguaje coloquial. Los cítricos son comúnmente conocidos por sus valiosas propiedades nutricionales, farmacéuticas y cosméticas. El género *Citrus* incluye plantas perennes, arbustos o árboles (de 3 a 15 m de altura). Sus hojas son coriáceas, de forma ovoide o elíptica. Algunos de ellos tienen picos. Las flores crecen individualmente en las axilas de las hojas. Cada flor tiene cinco pétalos, blancos o rojizos. El fruto es una baya del tipo hesperidio. Las especies pertenecientes al género *Citrus* se encuentran de forma natural en zonas con un clima cálido y templado, principalmente en la región mediterránea. Suelen ser sensibles a las heladas<sup>2</sup>.

Son varias las especies del género *Citrus* las que son ampliamente conocidas, entre las que se encuentran *Citrus x limon* (L.) Burm. f. (sinónimos latinos: *C. x limonia*, *C. limonum*) (limón), *Citrus aurantium* ssp. *Aurantium* (naranja amarga), *Citrus sinensis* (naranja china), *Citrus reticulata* (mandarina), *Citrus x paradisi* (pomelo), *Citrus bergamia* (bergamota naranja), *Citrus medica* (citron), entre otros.

La clasificación botánica de las especies del género *Citrus* es muy compleja debido a la frecuente formación de híbridos y la introducción de numerosos cultivos a través de la polinización cruzada. Los híbridos se producen para obtener frutas con valiosas propiedades organolépticas e industriales, incluyendo fruta sin semillas, alta jugosidad y nuevos sabores. Para identificar variedades, híbridos y cultivos más antiguos, a menudo son necesarias técnicas moleculares avanzadas.

Una de las fuentes botánicas más antiguas aún conservadas que describen especies del género *Citrus* es la "Monografía sobre las naranjas de Wên-chou" por Han Yanzhi de 1178<sup>3,4</sup>. Otros trabajos históricos que describen las especies de cítricos son "Nürnbergische Hesperides" de 1708 y "Traité du Citrus" de 1811. Históricamente, una de las clasificaciones más conocidas de las especies de cítricos es "Histoire Naturelle

des Orangers" de 1818. El botánico estadounidense Walter Tennyson Swingle (1871-1952) tuvo un impacto particularmente significativo en la taxonomía actual del género *Citrus*. Es autor de hasta 95 nombres botánicos de especies del género *Citrus*. Actualmente, la sistemática de las especies del género *Citrus* se basan en estudios de marcadores moleculares y otras tecnologías de análisis de ADN que a día de hoy continúan proporcionando nueva información<sup>5</sup>.

### 3.1 Características botánicas y presencia de *C. paradisi*.

El pomelo es el resultado de un cruce natural entre el pomelo dulce (*Citrus maxima* Burm) con una naranja dulce (*Citrus sinensis*), proceso que acontece en la isla de Barbados durante el siglo XVIII<sup>6,7</sup>. *C. paradisi* es una planta eucariota que pertenece a la división Magnoliophyta, clase Magnoliopsida, subclase Rosidae, orden Sapindales, familia Rutaceae y subfamilia Citroideae. En el género, se han descrito otras dos especies: *C. limon* y *C. aurantifolia*<sup>8,9</sup>. Además, existen diferentes variedades de tales especies, dependiendo del tamaño, forma y color de hojas, flores y frutos<sup>10</sup>. El color, en particular, es un factor que se ha relacionado con la presencia de licopeno<sup>11</sup>.

*C. paradisi*, como muchas otras especies de cítricos prolíficos, da lugar a numerosas variedades, tanto las puras (Tabla 1), como híbridas (Tabla 2)<sup>12</sup>.

Nombre	Origen	Características
Citrus × paradisi ' <b>Star Ruby</b> ' (Citrus × paradisi 'Sunrise')	Texas, EEUU	Es el pomelo de coloración más intensa. Fruto sin semillas, de corteza muy delgada con un elevado contenido en jugo, de sabor más dulce y menos amargo que el de la variedad Marsh.
Citrus × paradisi ' <b>Rio Red</b> '	Texas, EEUU	Fruto de tamaño medio si apenas semillas. De piel muy lisa, fina y delgada. Es de color amarillo con tonalidades rojizas. la pulpa tiene un color rojo intenso. Menos amargo que otras variedades y mucho más dulce.
Citrus × paradisi ' <b>Marsh</b> ' (Citrus × paradisi 'Marsh seedless')	Florida, EEUU	La pulpa del fruto posee unas vesículas pequeñas y coloración clara. La corteza es más gruesa que en el resto de variedades y el contenido en zumo es alto, dulce, aunque un tanto ácido al comienzo de la recolección. Los frutos no poseen semillas y su peso ronda los 260 g.
Citrus × paradisi ' <b>Macfadyen</b> ' (Citrus maxima var. racemosa Osbeck)	Barbados	Frutos grandes con la corteza de color amarillo pálido. Tiene pocas semillas, y su pulpa es ligeramente amarga.
Citrus × paradisi ' <b>Duncan</b> '	Florida, EEUU	Fruto bastante grande y achatado por sus polos. Pulpa tierna y rica en zumo. Variedad destinada principalmente a la industria del zumo.

Nombre	Origen	Características
Citrus × paradisi ' <b>Melogold</b> ' (Citrus maxima 'Siamese Sweet' × (Citrus × paradisi '4n Marsh'))	California, EEUU	Frutos extremadamente grandes, con piel granulosa de color verde amarillento y pulpa de color amarillo pálido con un sabor agridulce.
Citrus × paradisi ' <b>Oroblanco</b> ' (Citrus maxima 'Siamese Sweet' × Citrus paradisi '4n Marsh' Citrus maxima 'Sweetie')	California, EEUU	Fruto con forma redonda u ovalada con una cáscara más gruesa que otras variedades. Carece del amargor asociado con los pomelos y es bastante dulce, incluso cuando la cáscara exterior todavía está verde, pero las membranas blancas que separan los segmentos carnosos son amargas.
Citrus × paradisi ' <b>Jaffa Sweetie</b> ' ((Citrus × paradisi) × Citrus maxima)	Florida, EEUU	Fruto más grande que otras variedades y generalmente redondo, con una corteza gruesa que varía de verde pálido a amarillo cuando está madura. Madura bastante temprano, pero se mantiene bien en el árbol y tiene un peso medio de 500 g. Pulpa color amarillo pálido, prácticamente sin semillas, considerablemente más dulce que otras variedades y se divide en gajos, pero las membranas blancas que separan los segmentos carnosos son amargas.
Citrus × paradisi ' <b>Foster</b> '	Florida, EEUU	Fruto mediano-grande, achatado a esférico; surcos basales cortos, radiantes; anillo areolar indistinguible; con muchas semillas. Su color varía desde pálido a amarillo claro o rosáceo. Corteza de espesor medio y superficie lisa. Gamuza de color de carne primario, pero en condiciones favorables rosa; textura de pulpa tierna y jugosa; buen sabor. Madurez media-temprana.
Citrus × paradisi ' <b>Henderson</b> '	Texas, EEUU	Árbol de más porte y más resistente a las heladas que otras variedades. Frutos grandes.
Citrus × paradisi ' <b>Marsh Pink</b> ' (Citrus × paradisi 'Thompson')	Florida, EEUU	Fue la primera variedad pigmentada sin semillas y surgió por mutación espontánea de la variedad Marsh. Sus frutos se asemejan a la citada variedad, aunque difiere en el color de la pulpa, ligeramente rosada, que tiende a desaparecer con el tiempo.
Citrus × paradisi ' <b>Ray Ruby</b> '	Texas, EEUU	Fruto de tamaño medio si apenas semillas. De piel muy lisa, fina y delgada, de color amarillo con tonalidades rojizas. Pulpa de un color rojo intenso menos amarga y más dulce que otras variedades.
Citrus × paradisi ' <b>Redblush</b> ' (Citrus × paradisi 'Ruby Red' Citrus × paradisi 'Ruby Sweet')	Texas, EEUU	El árbol es muy similar al del pomelo Marsh, al igual que las características del fruto, pero es de menor calibre y presenta un mayor índice de madurez. Los frutos están coloreados de rosa en algunas zonas de la corteza. También son rosadas las membranas de la pulpa y las paredes de las vesículas que contienen el jugo.
Citrus × paradisi ' <b>Shambar</b> '	California, EEUU	Fruto con poca o ninguna semilla, amarillo en climas más fríos y rosado en climas más suaves.
Citrus × paradisi ' <b>Flame</b> '	Florida, EEUU	Fruto de pulpa muy roja y sin pepitas.

Tabla 1. Variedades puras de *C. paradisi*.

La planta es un árbol de hoja perenne de 5-6 m de altura con hojas ovaladas, alternas y finamente abolladas de 7-15 cm de largo, así como flores blancas<sup>13,14</sup>. El fruto tiene unos 15 cm de diámetro, exteriormente protegido por la cáscara, que está formada por una epidermis gruesa, seguida del flavedo, una estructura que puede tener pigmentos y sacos oleosos, y por el albedo, que puede almacenar flavonoides y

participar en el transporte de agua, nutrientes y gases<sup>15</sup>. Protegidos por la piel podemos encontrar de 11 a 14 segmentos (carpelos), cada uno de los cuales está rodeado por una membrana y contiene los sacos de jugo, así como las semillas<sup>16,17</sup>.

*Citrus paradisi* es una planta bien conocida por su alto valor nutritivo<sup>18,19</sup>. Se distribuye a lo largo de las regiones tropicales y subtropicales del mundo, a una altitud variable que va de 0 a 1800 m<sup>20,21</sup>, y en una temperatura de 13° a 35°C<sup>22</sup>. Según el USDA y los datos del Foreign Agricultural Service<sup>9</sup>, en el período 2015-2016, los países y la región con mayor producción de pomelo fueron China, EE. UU., México, Sudáfrica, Turquía, Israel y el Unión Europea.

Nombre	Origen	Características
<i>Citrus × paradisi</i> 'Chironja'	Puerto Rico	Fruto grande con pocas semillas, con corteza fina, lisa, moderadamente adherente. Pulpa de color naranja amarillento. Los frutos se presentan en el árbol de manera individual en lugar de en racimos.
<i>Citrus × paradisi</i> 'New Zealand Grapefruit' (Poorman Orange)	China o Australia	Fruto con semillas, de pulpa anaranjada con baja acidez. Requiere menos calor que otras variedades para madurar.
<i>Citrus × paradisi</i> 'Rex Union'	Sudáfrica	Fruto redondeado y ligeramente aplanado en los extremos, de aproximadamente 7 a 9 centímetros de diámetro, de color naranja claro a oscuro con un rubor rojo parcial o total. Corteza de grosor medio, con textura ligeramente rugosa y granulada y estrías ocasionales. Pulpa color naranja claro con pocas semillas.
<i>Citrus × paradisi</i> 'Smooth Flat Seville' ( <i>Citrus × paradisi</i> 'Smooth Seville')	Australia	Fruto con semillas, poco rugoso. Tanto la piel como la pulpa son de color naranja rojizo. Requiere menos calor que otras variedades para madurar.
<i>Citrus × paradisi</i> 'Triumph'	Florida, EEUU	Carece del amargor de un pomelo típico y el sabor tiene un fuerte sabor a naranja dulce. Frutos de tamaño mediano, de color amarillo pálido y con semillas, un poco aplanados tanto en la parte superior como en la inferior.
<i>Citrus × paradisi</i> 'Cocktail' ( <i>Citrus maxima</i> 'Siamese Sweet' × <i>Citrus reticulata</i> 'Frua')	Riverside, California, EEUU	Frutos en racimos, de tamaño mediano-grande, corteza fina, lisa y amarilla. Pulpa granulada, de color amarillo anaranjado, baja acidez.

Tabla 2. Híbridos de *C. paradisi*.

#### 4 Composición química de *C. paradisi*.

La composición química de la fruta de *C. paradisi* ha sido ampliamente estudiada. No sólo se ha determinado para la fruta entera, sino también por separado para la piel, semilla y pulpa.

El **epicarpio** está constituido por una gran cantidad de compuestos que se pueden clasificar en 7 grupos principales: terpenos, sesquiterpenos, hidrocarburos, alcoholes, aldehídos, ésteres, óxidos y una variedad de otros compuestos (Tabla 3). Como se muestra en la tabla, los terpenos son los compuestos más prevalentes, con limoneno, mirceno, citral y terpina, que constituyen aproximadamente el 80% del mismo.

COMPUESTO	CANTIDAD (%)
<b>Terpenos</b>	
(E) -cariofileno	0.1
Neral	0.4
Citral	1.22
Trans-p-2,8-mentadien-1-ol	0.63
δ-3-careno	0.01
p-cimeno	0.01
p-cimeno	0.17
Limoneno y D-limoneno	75.07
Mirceno y β-mirceno	5.32
(E) y (Z) -β-ocimeno	0.31
α y β-felandreno	1.212
α y β-pineno	1.26
Sabinene	0.5
α y γ-terpineno	1.58
Terpinoleno	0.02
α-thujene	t
<b>Sesquiterpenos</b>	
Trans-α-bergamoteno	t
γ-gurjuneno	0.6
β-bisaboleno	0.41
δ y γ-cadineno	0.102
Cariofileno, α y β	3.91
Valenceno	3.36
Nerolidol	0.32
α-sinensal	0.19
Epóxido de Santolina	0.42
α y β-cubebeno	0.1
β-elemento	0.02
α y β-farneseno	0.097
(E) -β-farneseno	0.06
Germacreno A, C y D	0.86
α-humuleno	0.08
α-muuroleno	0.01
α-selineno	t

COMPUESTO	CANTIDAD (%)
<b>Alcoholes</b>	
α-bisabolol carveol	0.05
Cis, trans, E y Z-carveol	3.5
Citronelol	1.78
4-carvon mentenol	0.88
Decanol	t
2,7-dimetil-2,6-octadienol	0.01
Elemol	0.2
Farnesol	0.12
Geranial	0.4
Geraniol y γ-eudesmol	0.31
Geraniol	
Germacren D-4-ol	0.005
Hexadecanol	0.01
Isopulegol	0.06
Linalol	0.27
α-muurolol	0.2
Nerol	0.02
Nerolidol	0.01
Nonanol	0.03
1 y Octanol	0.24
Hidrato de cis-sabineno	0.01
Hidrato de trans-sabineno	0.03
4-terpinenol	0.17
α-terpineol	0.3
<b>Aldehídos</b>	
Citronelal	0.13
Decanal	0.61
(E, E) y (E, Z) -2,4-decadienal	0.06
Dodecanal	0.02
2-dodecenal	0.21
2-undecenal	0.01
Hexanal	0.44
(E) -2-hexenal	t
Nonanal y n-nonanal	0.26
Octanal	1.14
2-octen-4-ol	0.01
Perilaldehído	0.01
β-sinensal	0.02
<b>Ésteres</b>	
Acetato de carvilo	0.66
Oleato y palmitato de metilo	0.50
Ftalato	0.54
Acetato de cis-carvilo	0.04
Acetato de citronelilo	0.01
Acetato de decilo	0.03
Butirato y acetato de geranilo	0.07
Acetato de linalilo	0.06
Acetato de limonen-10-ilo	0.02
(E) -2-hexenil butirato	t
Butirato de hexilo	t
Acetato de p-menta-1,8-dienilo	0.006
n-metil metil antranilato	t
Acetato de nerilo	0.02
Acetato de nonilo	0.03
Acetato de octilo	0.10
Acetato de α-terpinilo	0.01

COMPUESTO	CANTIDAD (%)
<b>Oxidos</b>	
Oxido de $\beta$ -cariofileno	0.56
Cis-linalolóxido	0.31
Óxido de limoneno	0.28
Óxido de cis-limoneno	0.09
Óxido de trans-limoneno	0.1
Dióxido de limoneno	0.18
Óxido de linalol	0.02
Óxido de trans-linalol	0.23
<b>Furanocumarinas (<math>\mu\text{g/g}</math>)</b>	
6', 7'-dihidroxibergamottina	118.01
Bergamotina	13.81
<b>Otros</b>	
Biciclopentan-2-uno	0.01
Carvona y D-carvona	0.64
Nonano	0.20
Tridecano	0.26
Tetradecano	0.47
4-vinil guayacol	0.33
Isoforona	1.29
$\alpha$ -panasinseno	0.39
Isopinocampona	0.013
Ácido dodecanoico 1,8-cineol	0.02
Hexadecano	0.01
Ácido hexadecanoico	0.11
Metilheptenona	0.07
Nootkatona	0.84
Octadecano	0.02
Ácido octanoico	0.02
Pentadecano	0.05
Perilleno	0.005
Ácido tetradecanoico	0.03
Naringina	4319 ppm

t = trazas (valor por debajo del límite cuantificable en cada caso)

Tabla 3. Composición química de la piel de *Citrus paradisi*. (Adaptado de Cristóbal-Luna et al 2018<sup>23</sup>)

Aunque en la Tabla 3 se muestra la composición completa de la piel del pomelo, para muchas aplicaciones se suele utilizar el aceite esencial obtenido de la misma. La composición química de este aceite ha sido determinada por cromatografía de gases (Tabla 4), siendo el D-limoneno la principal sustancia presente en el mismo, con una abundancia de más del 92%.

COMPUESTO	CANTIDAD (%)
<b>Monoterpenos</b>	
$\alpha$ -Pinoeno	0.2 – 0.6
Sabineno	0.1 – 0.6
$\beta$ -Pinoeno	0.05 – 0.2
Myrceno	1.5 – 2.5
Limoneno <sup>a</sup>	92 – 96
<b>Aldehidos alifáticos</b>	
<i>n</i> -Octanal	0.2 – 0.8
<i>n</i> -Nonanal	0.04 – 0.1
<i>n</i> -Decanal	0.1 – 0.6
Neral	0.02 – 0.04
<b>Sesquiterpenos</b>	
$\beta$ -Cariofilleno	0.2 – 0.5
Nootkatone	0.01 – 0.8

<sup>a</sup> De acuerdo con el conocimiento actual sobre este aceite y el resultado de varias pruebas físicas realizadas en esta Norma Internacional, se puede asegurar que este componente es, predominantemente, D-limoneno.

Tabla 4. Composición química del aceite esencial de la piel de *Citrus paradisi* obtenido por presión mecánica según ISO 3053:2004(E).

Con respecto a la composición de las semillas, hay menor número de reportes. Sin embargo, se ha descrito que tiene un alto contenido de aceite esencial, llegando al 36.5%, así como 13.5% de humedad, 8.5% de fibra y 4.1% consistente en una mezcla compleja de lípidos, alcoholes, ácidos grasos, tocoferol, flavonoides, polifenoles y agliconas limonoides (Tabla 5). Curiosamente, se sabe que compuestos como los flavonoides y los polifenoles favorecen el desarrollo de las semillas, al protegerlas de los depredadores<sup>24</sup>.

La pulpa es una mezcla compleja con una variedad de componentes, que posee un alto valor nutritivo y puede contribuir a la mejora de la salud humana. Una investigación reciente reveló que, aunque su composición química es similar tanto en el jugo obtenido manualmente como en la bebida procesada industrialmente, existen diferencias en la cantidad de sus componentes; por ejemplo, en el último caso los investigadores encontraron niveles más altos de naringina, hesperidina, neohesperidina, didimina, poncerina, limonina, ácido ascórbico y cítrico, mientras que en el jugo obtenido manualmente se determinó un nivel más alto de dihidroxibergamotina<sup>25</sup>.



COMPUESTO	CANTIDAD
	<b>Características físico-químicas (%)</b>
Contenido de aceite	36.54
Contenido de proteínas	3.90
Contenido de fibra	8.50
Contenido de cenizas	5.03
Humedad	13.5
Lípidos totales	30.07
	<b>Fraciones de lípidos en aceites de semillas (%)</b>
Lípidos polares	8.3
Monoglicéridos	3.76
Esteroles	3.22
1, 2 y 1,3-diglicéridos	6.83
Ácidos grasos libres	6.04
Triglicéridos	60.74
Ésteres de esteroles	4.91
Ésteres de cera	2.15
Hidrocarburos	2.04
	<b>Alcoholes (%)</b>
Alcoholes	2.01
	<b>Composición de ácidos grasos (g / 100g) de los aceites de semillas</b>
Palmitico	32.17
Ácido palmitoleico	0.20
Esteárico	3.64
Oleico	21.93
Ácido cis-vaccénico	1.51
Ácido linoleico	36.10
Ácido araquídico	0.29
Linolénico	4.36
Ácidos grasos saturados totales	36.10
Ácidos grasos insaturados totales	64.10
Ácidos grasos esenciales totales	40.46
	<b>Tocoferol (mg / 100 g) de aceites de semillas</b>
α, γ y δ	43.249
	<b>Flavononas (mg / 100 g) de semilla</b>
Naringina	267.7
	<b>Agliconas limonoides (mg / 100 g)</b>
Limonina	188.5

Tabla 5. Composición química de las semillas de *Citrus paradisi*. (Adaptado de Cristóbal-Luna et al 2018<sup>23</sup>).

En la Tabla 6 se muestran los principales constituyentes del jugo y sus cantidades variables según diferentes autores. De entre estos compuestos destaca la alta concentración en flavonoides, donde se incluyen la naringina y naringenina, así como de compuestos fenólicos, carotenos y diferentes tipos de ácidos.

COMPUESTO	CANTIDAD
<b>Ácidos</b>	
Cítrico	0.42 - 0.95 (g/100 mL)
Málico	0.03 - 0.23 (g/100 mL)
Succínico	0.06 - 0.86 (g/100 mL)
Ascórbico	13.44 - 16.76 (mg/100 mL)
<b>Flavonoides</b>	
Naringina	26.25 ± 0.39 (mg/100 mL)
Narirutina	2.36 - 15.12 (mg/100 mL)
Hesperidina	2.29 - 7.17 (mg/100 mL)
Neohesperidina	2.2 - 9.69 (mg/100 mL)
Didymina	0.09 - 1.38 (mg/100 mL)
Poncirina	2.33 - 16.82 (mg/100 mL)
Narirutina 4'-glucósido	1.03 ± 0.2 (mg/L)
Eriocitrina	34.2 ± 1.06 (mg/L)
Neoeriocitrina	14.0 ± 0.28 (mg/L)
Melitidina	3.71 ± 0.34 (mg/L)
Vicenin-2	0.95 ± 0.11 (mg/L)
Quercetina 3-O-rutinósido	1.20 ± 0.12 (mg/L)
Desconocido	3.24 ± 0.13 (mg/L)
<b>Limonoides</b>	
Limonina	0.09 - 2.45 (mg/100 mL)
<b>Furanocumarinas</b>	
Dihidroxibergamotina	0.1 - 0.38 (mg/100 mL)
5-metoxi-7-geronoxicumarina	0.07 - 0.26 (mg/100 mL)
Bergamotina	0.2-1 (µg/mL)
6', 7'-dihidroxibergamottina	0.5-3 (µg/mL)
Paradisina A	0.06-0.08 (µg/mL)
<b>Polisacáridos</b>	
Hemicelulosa	6 - 7.4 <sup>a</sup>
<b>Azúcares</b>	
Glucosa	3.6 (g/100 g)
Fructuosa	3.4 (g/100 g)
Sacarosa	0.3 (g/100 g)
<b>Lípidos</b>	
Total	75 - 86 (mg/100mL)
<b>Ácidos grasos</b>	
Palmito	21.7 - 23.7 (%)
Palmitoteico	3.1 - 4.3 (%)
Oleico	23.4 - 24.4 (%)
Linoleico	33.5 - 35.5 (%)
Linolénico	8.2 - 9.4 (%)
Otros	5.8 - 7.2 (%)
<b>Carotenoides</b>	
α-caroteno	8 - 5 (µg/100 g)
β-caroteno	14 - 603 (µg/100 g)
β-criptoxantina	12 (µg/100 g)
Luteína + zeaxantina	13 (µg/100 g)
<b>Vitamina C *</b>	
Ácido L-ascórbico	21.3 (mg/100 g)
Ácido deshidroascórbico	2.3 (mg/100 g)
Total	23.6 (mg/100 g)

\*El ácido L-ascórbico es la principal forma bioactiva de la vitamina C; el ácido deshidroascórbico corresponde a la forma oxidada de la vitamina C; el total corresponde a la concentración total de vitamina C.

<sup>a</sup> Los valores muestran el porcentaje de varias fracciones en los sólidos insolubles en alcohol de *C. paradisi*

Tabla 6. Principales componentes determinados en el zumo de la pulpa de *Citrus paradisi*. (Adaptado de Cristóbal-Luna et al 2018<sup>23</sup>)

## 5 Propiedades biomédicas de *C. paradisi*.

La gran cantidad de fitonutrientes presentes en *Citrus paradisi* ha promovido el desarrollo de investigaciones para determinar sus actividades biológicas y biomédicas, ya que el uso de plantas o sus subproductos es una estrategia con un menor impacto ecológico que el causado por el uso de productos químicos sintéticos.

Uno de los principales grupos químicos con propiedades bioactivas presente en *C. paradisi* son las furanocumarinas (Tabla 7), con multitud de efectos biológicos demostrados.

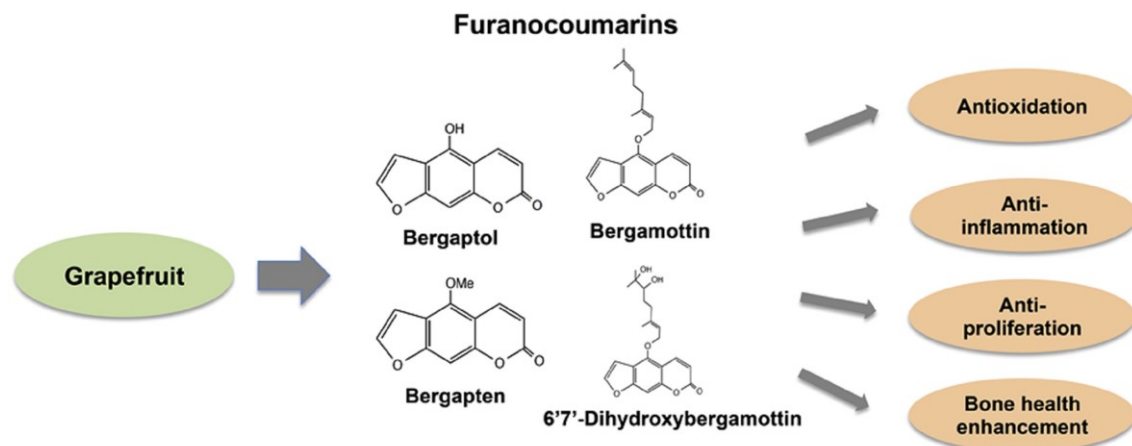


Tabla 7. Principales efectos de las furanocumarinas presentes en *C. paradisi*<sup>26</sup>.

Las posibles propiedades biomédicas del pomelo han sido clasificadas por la Natural Medicines Comprehensive Database (Base de Datos Exhaustiva de Medicamentos Naturales)<sup>27</sup> atendiendo a su evidencia científica. En este sentido, ha sido catalogado como posiblemente eficaz para su uso como agente adelgazante, pero se ha determinado que no hay suficiente evidencia que sustente su eficacia para el resto de los efectos que se le atribuyen. A continuación, se muestran evidencias científicas para las diferentes propiedades.

### 5.1 Actividad anti-microbiana.

Con respecto a la **piel**, se encontró que su **aceite esencial** obtenido por hidrodestilación tiene **efectos antibacterianos y antifúngicos** similares a los observados con la ciprofloxacina<sup>28,29</sup>. Los autores de estos estudios demostraron que

varios microorganismos se eliminaron significativamente con 40 mg/mL del aceite esencial, incluyendo *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudococcus sp.*, *Salmonella thyphimurium*, *Shigella flexneri*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans* y *Penicillium chrysogenum*. Otros autores obtuvieron el aceite prensando la cáscara en frío y confirmaron su potencial antifúngico para algunos de los microorganismos mencionados anteriormente utilizando concentraciones que entre el 0,27 y el 0,94%<sup>30</sup>.

Con respecto a la **semilla**, algunos estudios *in vitro* han establecido su **capacidad antimicrobiana**. Sung y colaboradores (1990) determinaron que 500 ppm de un extracto de glicerina inhibían completamente el crecimiento de cultivos de *Salmonella typhi*<sup>31</sup>. El efecto antibacteriano de la semilla se determinó en cuatro pacientes con infección urinaria<sup>32</sup>. En el estudio, los autores registraron la remisión de la infección con la ingestión de 6 semillas cada 8 h durante dos semanas.

## 5.2 Actividad insecticida.

Con respecto a su potencial insecticida, se determinó que los **aceites esenciales** obtenidos en un extracto de éter de la **piel** de *C. paradisi* aplicados sobre trozos de papel eran letales para el 95 % de los huevos y larvas de *Anastrepha fraterculus* y *Ceratitis capitata*<sup>33</sup>. Además, se demostró que el aceite esencial de piel de *C. paradisi* obtenido por destilación de vapor inhibe completamente la viabilidad de los huevos de *Aedes aegypti* a 400 ppm e inhibe su desarrollo larvario a 100 ppm<sup>34</sup>. Por otro lado, existe evidencia de que el aceite es un potente larvicida contra *Anopheles stephensi* a 80 ppm<sup>35</sup>. Dichos datos reflejan con claridad la capacidad de estos aceites para ser utilizados como **insecticidas**. En otro estudio, los autores determinaron una disminución del 89,6% de la contaminación por coccidiosis inducida por *Eimeria* con 5 mg/kg de extracto etanólico de piel de *C. paradisi* administrado durante 30 días, en comparación con una eficacia del 99,6% con el fármaco de referencia toltrazuril (20 mg/kg) después de 15 días de tratamiento<sup>36</sup>.

## 5.3 Efecto antioxidante.

Sin duda, una de las propiedades más relevantes de *C. paradisi* es su actividad

antioxidante.

En uno de los estudios realizados a este respecto se testaron extractos metanólicos de la **piel** del fruto obtenidos a altas temperaturas<sup>37</sup>. Mediante diferentes ensayos, se concluyó que el **poder antioxidante** aumentaba de forma correlativa a la temperatura de extracción, en concordancia con el aumento de la fracción de ácido fenólico no asociado con las fracciones de éster o glucósido.

En relación al potencial antioxidante de la **semilla** de *C. paradisi*, un estudio describió un **efecto inhibidor de la peroxidación lipídica y amortiguador de radicales libres** mediante los ensayos de la 5-lipooxigenasa, 1,1-difenil2-picrilhidrazil (DPPH) y luminol/xantina/xantina oxidasa, respectivamente. El ensayo se realizó en extractos glicéricos disueltos en agua o alcohol, demostrándose una mayor capacidad antioxidante en el primero de los casos<sup>38</sup>.

Por otro lado, estudios *in vitro* llevados a cabo sobre esplenocitos primarios de ratón, macrófagos RAW 274.6 y células de microglía BV2 demostraron el **potencial antioxidante de la naringenina**, compuesto presente en el **jugo** de pomelo. Además, estos estudios mostraron como la naringenina era capaz de inhibir la producción de nitrito y la expresión de óxido nítrico sintasa inducible y ciclooxigenasa-2 de una manera dependiente de la dosis<sup>39</sup>.

#### **5.4 Efectos en el sistema cardiovascular.**

Con respecto al potencial antihiper glucémico y antihiperlipidémico de la **semilla** de *C. paradisi*, Adeneye (2008) demostró que un extracto metanólico administrado diariamente por vía oral a ratas sanas durante 30 días (100-600 mg/kg/día) disminuyó los niveles de glucosa y varios parámetros lipídicos, así como la masa corporal, aterogenicidad y riesgo coronario, lo que sugiere un **efecto preventivo frente a la enfermedad cardiovascular**<sup>40</sup>.

Por otra parte, se ha demostrado que la administración del **jugo** de la **pulpa** de *C. paradisi* como complemento alimenticio produce una **reducción de la presión arterial** sistólica y diastólica tanto en sujetos normotensos como hipertensos. El estudio reveló

reducciones de entre 10 mmHg y 55 mmHg<sup>41</sup>. Adicionalmente se encontró un efecto interesante en el extracto etanólico de la piel aplicado sobre corazón aislado y perfundido de perro (*ex vivo*), así como en el corazón normal de perro (*in vivo*). En ambos modelos, los autores observaron una disminución significativa de la resistencia coronaria media y la presión arterial<sup>41</sup>.

El efecto de componentes del pomelo también ha sido testado en modelos de importantes enfermedades cardiovasculares en el mundo occidental, como los **infartos de miocardio**. La administración de naringenina en un modelo animal de isquemia-reperfusión en tejido miocárdico ha mostrado mejoras en la función cardíaca y una **reducción en el infarto y muerte celular** en tejido miocárdico en comparación con animales sin tratar<sup>42</sup>.

### 5.5 Efecto antidiabético.

Una investigación realizada en ratas diabéticas confirmó el **efecto antihiper glucémico y antihiperlipidémico** del extracto metanólico de **semillas** de *C. paradisi* mediado por la presencia de alcaloides, flavonoides, glucósidos, taninos y saponinas en concentraciones variables<sup>43</sup>.

En cuanto a su efecto sobre el síndrome metabólico, Fujioka (2006) observó una **disminución en la resistencia a la insulina y en el peso** de los pacientes obesos<sup>44</sup>, y Mallick y Khan (2015) determinaron una **disminución en el nivel de glucosa** en sangre y un **aumento en la insulina en plasma** en ratas Wistar a la que se administró 0,5 ml/kg de **jugo** de pomelo durante seis semanas<sup>45</sup>.

El efecto protector frente a la diabetes de compuestos presentes en el pomelo ha sido contrastado en modelos animales de diabetes inducida por estreptozotocina. La administración de **D-limoneno** puro dio lugar a una **disminución de glucemia**, proporción de hemoglobina glicada, la actividad de enzimas gluconeogénicas, así como el aumento de la actividad de la glucoquinasa y de la cantidad de glucógeno hepático, frente a individuos diabéticos en ausencia de tratamiento<sup>46</sup>.

## 5.6 Efectos en el sistema digestivo.

Un estudio llevado a cabo en ratas observó una **reducción del 50% de las lesiones gástricas** mediante un pretratamiento de 30 minutos con extracto de **semillas** de *C. paradisi* de 25 a 36 mg/kg antes de la administración de etanol. Además, también se observó una mejora del flujo sanguíneo gástrico, generación de prostaglandina E2 y actividad antioxidante<sup>47</sup>.

En un modelo de colitis en ratas, se encontró que el **jugo** de pomelo **disminuye las lesiones gástricas y la diarrea**, y promueve un aumento en el contenido de glutatión, probablemente debido a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias<sup>48</sup>.

Con respecto al **daño pancreático** agudo inducido por isquemia/reperfusión (IR) en ratas, los investigadores detectaron una **disminución** del daño dependiente de dosis mediante la administración por vía oral de un extracto comercial de **semilla** de *C. paradisi* (50-500 µL) 30 minutos antes de inducir el daño<sup>49</sup>. Los autores atribuyeron el efecto beneficioso a la mejora del flujo sanguíneo y la capacidad antioxidante. Otro informe sobre la toxicidad del extracto metanólico de la semilla de *C. paradisi* en ratas encontró que la LD50 oral correspondía a 2000 mg/kg. Los autores también observaron que una administración oral del extracto (100-600 mg/kg/día) durante 30 días produjo un aumento dependiente de dosis en varios valores de biometría hemática; sin embargo, también se determinó un efecto inverso para los neutrófilos y los monocitos<sup>50</sup>. Se ha reportado que el jugo de la pulpa de *C. paradisi* tiene diversas actividades farmacológicas.

Diversos estudios han demostrado que el **D-limoneno**, presente en la piel de *C. paradisi*, aumenta la **motilidad gástrica** y causa una **reducción de las náuseas, neutralización de los ácidos** estomacales y **alivio del reflujo gástrico**<sup>51</sup>. Por otro lado, estudios *in vitro* apoyan que la aplicación de limoneno sobre células intestinales humanas favorece la **función barrera del epitelio intestinal**, un aspecto de gran relevancia para la regulación del paso de nutrientes al torrente sanguíneo y para la acción de los componentes del sistema inmunitario<sup>52</sup>.

### 5.7 Aplicaciones dietéticas.

En cuanto a su aplicación en dietas, en un tratamiento de tres semanas en pacientes con sobrepeso que ingirieron **jugo** de pomelo tres veces al día, se observó una **disminución significativa en los niveles de colesterol** total y lipoproteínas de baja densidad<sup>53</sup>.

Otros estudios han demostrado que el **D-limoneno** es beneficioso **para revertir la dislipidemia e hiperglucemia *in vivo***. En modelos animales, su administración promueve una disminución del colesterol LDL, previene la acumulación de lípidos y regula el nivel de azúcar en la sangre. Además, su acción antioxidante potencia estos efectos. Por otra parte, la suplementación dietética con D-limoneno restauraría la alteración patológica del hígado y del páncreas, pudiendo así ayudar en **la prevención de la obesidad**<sup>51</sup>.

### 5.8 Interacciones con el consumo de fármacos.

Otro punto que merece especial atención por sus posibles implicaciones en la salud humana es la **modificación de la concentración plasmática de numerosos fármacos** con el consumo concomitante de **jugo** de pomelo. Existen dos causas principales para este efecto: la **inhibición** de las enzimas intestinales, principalmente **CYP3A4**, pero también otras como CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, que es un proceso que puede alterar el metabolismo del fármaco involucrado<sup>54-56</sup>. Ejemplos de fármacos relacionados con este mecanismo incluyen compuestos como docetaxel, amiodarona, tolvaptán, colchicina, atorvastatina, imatinib, S-ketamina y acetato de cortisona<sup>57</sup> así como algunos moduladores del sistema nervioso como diazepam, triazolam, midazolam y carbamazepina, entre otros<sup>58</sup>.

La segunda causa que puede alterar la farmacocinética de los fármacos se refiere a la **alteración de transportadores moleculares** específicos, como el polipéptido transportador de aniones orgánicos 2B1 (OATP2B1), las proteínas sulfotransferasas 1 y 3 multirresistentes y el transportador de la glicoproteína P<sup>59</sup>. Los cambios farmacocinéticos inducidos de esta forma por el jugo de pomelo se pueden observar en la mayoría de los bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos, aunque



con aumentos variables en el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo<sup>60</sup>. Asimismo, se incluyen en este grupo fármacos como felodipina, nicardipina, lacidipina, amlodipina, verapamilo, nitrodipina, pranidipina, nimodipina y nisoldipina<sup>58</sup>. Además de estos, existen inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A (HMGCoA) reductasa, agentes inmunosupresores, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, antihistamínicos, antihelmínticos y agentes antiinflamatorios<sup>52,61-65</sup>.

En cuanto a las implicaciones clínicas de la ingestión de jugo de pomelo junto con los medicamentos antes mencionados, además de presentar efectos moderados, se han reportado varias **condiciones clínicas severas** que incluyen hipotensión, nefrotoxicidad, supresión de la médula ósea, arritmia cardíaca o sangrado gastrointestinal<sup>66</sup>. Teniendo en cuenta estos posibles daños a la salud, los autores han intentado resolver o reducir el problema mediante el uso de **tratamientos térmicos del jugo, irradiación UV o la eliminación de furanocumarinas** mediante el uso de hongos comestibles incorporados al jugo y esterilizados en autoclave<sup>26,67</sup>.

### 5.9 Actividad anticancerígena.

De entre los compuestos presentes en el pomelo, se ha reportado actividad anticancerosa por parte de la **bergamotina** contra muchos tipos de cánceres, por lo que puede ser un candidato adecuado para el desarrollo de nuevos agentes para la prevención y el tratamiento del cáncer<sup>68</sup>.

Por otra parte, el **D-limoneno** tiene una actividad quimiopreventiva bien establecida contra muchos tipos de cáncer. La evidencia de un ensayo clínico de fase I demostró una respuesta parcial en un paciente con cáncer de mama y enfermedad estable durante más de seis meses en tres pacientes con cáncer colorrectal<sup>69</sup>.

### 5.10 Actividad en el Sistema Nervioso.

Distintos estudios han demostrado que el **D-limoneno**, presente en la piel del pomelo, administrado por vía inhalatoria en ratones, tiene un **efecto calmante y ansiolítico** significativo activando los receptores de la serotonina y de la dopamina.

Además, el D-limoneno tiene un **efecto analgésico** similar al de la indometacina y la hioscina, dos analgésicos bien conocidos y caracterizados<sup>70</sup>.

Así mismo, mediante modelos conductuales de depresión en ratones, se ha demostrado el **potencial antidepressivo** de la **naringenina** a través de los sistemas centrales serotoninérgico y noradrenérgico<sup>39</sup>.

### **5.11 Actividad en el tejido óseo.**

Los osteoblastos son células que juegan un papel crucial en la creación, mantenimiento y mineralización de los huesos. Estudios llevados a cabo en ratas han demostrado cómo el tratamiento con **furanocumarinas** presentes en *C. paradisi* incrementan la proliferación y diferenciación de los osteoblastos, así como promueven la formación del hueso, habiéndose relacionado el tratamiento con furanocumarinas con una **mayor densidad ósea**. Las furanocumarinas son por tanto buenos candidatos para ser usados en el tratamiento de **osteoporosis**<sup>26</sup>.

Actividad	Mecanismo de acción
Actividad anti-microbiana	Actividad antibacteriana contra <i>Bacillus cereus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudococcus sp</i> , <i>Salmonella thyphimurium</i> , <i>Shigella flexneri</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>28,29</sup> . Actividad antifúngica contra <i>Aspergillus niger</i> , <i>Candida albicans</i> y <i>Penicillium chrysogenum</i> <sup>28-30</sup> .
Actividad insecticida	Actividad insecticida contra huevos y larvas de <i>Anastrepha fraterculus</i> , <i>Ceratitis capitata</i> , <i>Aedes aegypti</i> y larvas de <i>Anopheles stephensi</i> <sup>33-35</sup> . Actividad anticoccidial contra <i>Eimeria sp</i> <sup>36</sup> .
Efecto antioxidante	Efecto demostrado mediante ensayo de contenido de fenoles totales (TPC), método de 2,2'-azinobis (3-etilbenzotiazolina-6-sulfonato) (ABTS) y ensayo de poder antioxidante reductor férrico (FRAP) <sup>37</sup> .
Efectos en el sistema cardiovascular	Disminuye de la resistencia coronaria media y la presión arterial en corazón de perro tanto <i>in vivo</i> como <i>ex vivo</i> <sup>41</sup> .
Efecto antidiabético	La administración de D-limoneno puro dio lugar a una disminución de glucemia, proporción de hemoglobina glicada, la actividad de enzimas gluconeogénicas, así como el aumento de la actividad de la glucoquinasa y de la cantidad de glucógeno hepático, frente a individuos diabéticos en ausencia de tratamiento en modelos animales de diabetes inducida por estreptozotocina <sup>46</sup> .
Efectos en el sistema digestivo	Aumento por parte del D-limoneno, de la motilidad gástrica y reducción de las náuseas, neutralización de los ácidos estomacales y alivio del reflujo gástrico <sup>51</sup> . Mejora de la función barrera del epitelio intestinal <i>in vitro</i> <sup>52</sup> .
Aplicaciones dietéticas	La administración de D-limoneno en modelos animales ayuda a revertir la dislipidemia e hiperglucemia, promoviendo una disminución del colesterol LDL, previniendo la acumulación de lípidos y regulando el nivel de azúcar en la sangre <sup>51</sup> . La suplementación dietética con D-limoneno contribuye a la restauración de la alteración patológica del hígado y del páncreas <sup>51</sup> .
Actividad anticancerígena	Actividad quimiopreventiva demostrada para el D-limoneno <sup>69</sup> .
Actividad en el Sistema Nervioso	Efecto calmante y ansiolítico mediante la activación de receptores de serotonina y de dopamina por parte del D-limoneno <sup>70</sup> .

Tabla 8. Actividad biológica de aceites esenciales de *C. paradisi* confirmada por investigaciones científicas

Actividad	Mecanismo de acción
Efecto antioxidante	Inhibición de la producción de nitrito y de la expresión de óxido nítrico sintasa inducible y ciclooxigenasa-2 por parte de la naringenina. Efectos demistrados sobre esplenocitos primarios de ratón, macrófagos RAW 274.6 y células de microglía BV2 <sup>39</sup> .
Efectos en el sistema cardiovascular	El jugo completo indujo una reducción de la presión arterial sistólica y diastólica tanto en sujetos normotensos como hipertensos <sup>41</sup> . La administración de naringenina mejora la función cardíaca reduce episodios de infarto y muerte celular en tejido miocárdico en un modelo animal de isquemia-reperusión en tejido miocárdico <sup>42</sup> .
Efecto antidiabético	El jugo completo indujo la disminución en la resistencia a la insulina y en el peso de pacientes obesos <sup>44</sup> . El jugo completo indujo la disminución en el nivel de glucosa en sangre y el aumento en la insulina en plasma en ratas Wistar <sup>46</sup> .
Efectos en el sistema digestivo	El jugo completo indujo disminución de las lesiones gástricas y la diarrea, y aumento en el contenido de glutatión en un modelo de colitis en ratas <sup>48</sup> .
Aplicaciones dietéticas	La ingestión diaria de jugo de pomelo indujo disminución significativa en los niveles de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad en pacientes obesos <sup>53</sup> .
Interacciones con el consumo de fármacos	Inhibición de enzimas intestinales, principalmente CYP3A4, pero también otras como CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 <sup>54-56,58</sup> . Alteración de transportadores moleculares específicos, como el polipéptido transportador de aniones orgánicos 2B1 (OATP2B1), las proteínas sulfotransferasas 1 y 3 multirresistentes, el transportador de la glicoproteína P59 <sup>59</sup> , la mayoría de los bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos <sup>52,58,60-65</sup> . Inducción por furanocumarinas presentes en el jugo de hipotensión, nefrotoxicidad, supresión de la médula ósea, arritmia cardíaca o sangrado gastrointestinal <sup>66</sup> .
Actividad anticancerígena	Actividad anticancerosa reportada para la bergamotina <sup>68</sup> .
Actividad en el Sistema Nervioso	Efecto antidepresivo de la naringenina a través de los sistemas centrales serotoninérgico y noradrenérgico <sup>39</sup> .
Actividad en el tejido óseo	Las furanocumarinas incrementan la proliferación y diferenciación de los osteoblastos, así como promueven la formación del hueso <sup>26</sup> .

Tabla 9 Actividad biológica del extracto de la pulpa de *C. paradisi* confirmada por investigaciones científicas

## 6 *C. paradisi* en la industria farmacéutica.

Uno de los grandes problemas de la medicina moderna es la aparición de organismos patógenos multirresistentes, lo que ha creado la necesidad de búsqueda de **nuevos compuestos antimicrobianos** que combatan de manera efectiva a los microorganismos causantes de enfermedades en plantas, animales y seres humanos.

En esta revisión se ha visto el potencial antimicrobiano y antifúngico de extractos obtenidos de diferentes partes de *C. paradisi*, así como su potencial uso como **antiparasitario e insecticida**. La aplicación de estos extractos, así como de compuestos puros aislados de los mismos se presenta por tanto como una potencial alternativa a la obtención de antimicrobianos y antiparasitarios por métodos de síntesis química.

Por otro lado, se ha informado de los **potenciales efectos adversos** que puede ocasionar el consumo de pomelo junto con algunos fármacos. La composición química del pomelo varía según la especie, las condiciones de cultivo y el proceso que se utiliza para extraer el jugo, por lo que antes de consumirlo es conveniente consultar con un médico si se está tomando algún medicamento.

## 6 *C. paradisi* en la industria alimentaria.

La contaminación de alimentos por parte de hongos ocasiona grandes pérdidas a la industria alimentaria. Los efectos **antifúngicos** de diferentes partes del pomelo mostrados en esta revisión pueden ser considerados para el desarrollo de productos que favorezcan la **conservación de alimentos**. Por ejemplo, el aceite esencial de pomelo ha sido descrito como un excelente inhibidor del crecimiento de *Penicillium chrysogenum* y *P. verrucosum*<sup>28,29,71</sup>.

Una alternativa viable para mejorar la conservación de los alimentos y alargar su vida útil es la elaboración de películas o cubiertas comestibles y empaques activos. Se han diseñado propuestas en donde es posible la obtención de **películas activas biodegradables** elaboradas con extractos obtenidos de la semilla de *C. paradisi*, para los que se ha demostrado su alto potencial para ser utilizado en aplicaciones de envasado activo de alimentos con una potente actividad antimicrobiana<sup>72</sup>.

## 7 *C. paradisi* en la industria cosmética.

Se ha estudiado el potencial efecto irritante y sensibilizante del **aceite vegetal** obtenido de semillas de *C. paradisi*, considerándose este **apto** para su uso en: lociones, aceites, polvos y cremas para bebés, otros productos para bebés, acondicionador para el cabello, otras preparaciones de maquillaje, dentífricos, jabones y detergentes de baño, suavizantes de barba, limpieza de rostro, cuello, cuerpo y manos, cremas hidratantes, cremas de noche, otras preparaciones para el cuidado de la piel, geles bronceadores, cremas y líquidos. Aunque este estudio está hecho en base a las normativas aplicables por la FDA, sus conclusiones son aplicables a la normativa vigente en cosmética para la Unión Europea, con la excepción de las **furocumarinas**, para las que se prohíbe su uso en cosméticos, excepto para el contenido normal en **esencias naturales y en productos de protección solar y bronceadores**, cuyo contenido debe ser **inferior a 1 mg/kg**<sup>73</sup>.

El uso del pomelo en la industria cosmética se ha extendido debido a que ayuda a eliminar las impurezas y ayuda a fortalecer la piel, aportando **luminosidad y vitalidad**. El potencial antimicrobiano de diferentes extractos de pomelo hace que éste sea especialmente beneficioso para las personas propensas a la **caspa**, el **acné**, el **impétigo** (infección bacteriana de la piel) o las **erupciones cutáneas**. Por otro lado, cabe destacar que el pomelo es muy rico en vitamina C, que estimula la **producción de colágeno**<sup>74</sup> y en licopeno, que actúa para **combatir los efectos nocivos de los radicales libres**<sup>75</sup>. El aceite esencial de pomelo también es incorporado, junto con el de otros cítricos, como **aromatizante** para distintas formulaciones.

Según la base de datos de CosIng<sup>76</sup> (Base de datos de ingredientes cosméticos), *C. paradisi* se puede utilizar en dieciocho formas diferentes, entre las que destacan extractos oleosos y acuosos obtenidos de diversos órganos. Las actividades más comunes definidas por CosIng para la materia prima de esta especie son mantener la piel en buenas condiciones, mejorar el olor de los productos cosméticos y enmascarar el olor de otros ingredientes de las preparaciones cosméticas. Las formas aprobadas de materias primas y sus posibles efectos, así como su uso como correctores se resumen en la Tabla 10.

The form	Activity
<i>C. paradisi</i> fruit <u>extract</u>	skin conditioning
<i>C. paradisi</i> fruit <u>water</u>	fragrance
<i>C. paradisi</i> <u>juice</u>	perfuming, skin conditioning
<i>C. paradisi</i> <u>juice extract</u>	antioxidant, skin conditioning, emollient
<i>C. paradisi</i> <u>peel extract</u>	perfuming, skin conditioning
<i>C. paradisi</i> <u>peel oil</u>	fragrance, perfuming
<i>C. paradisi</i> <u>peel water</u>	fragrance, skin conditioning
<i>C. paradisi</i> <u>seed extract</u>	fragrance, perfuming
<i>C. paradisi</i> <u>seed oil</u>	perfuming, skin conditioning

Tabla 10. Usos de *C. paradisi* en productos cosméticos de acuerdo a CosIng

## 8 *C. paradisi* en las industrias ambiental y energética.

Las aplicaciones más recientes sobre el uso de residuos sólidos derivados de cítricos se desarrollan en el área ambiental y energética. En un estudio se investigó la cinética de **biosorción** (captura sobre la superficie de biomasa) de iones plomo en pectina reticulada obtenida de cáscaras de cítricos<sup>77</sup>, al ser estos adsorbentes naturales de bajo costo y útiles en estos procesos, concluyendo que el plomo presenta mayor afinidad a la biosorción en pectina que por quelación<sup>78,79</sup>.

Actualmente, el diseño de las nuevas tecnologías ha permitido la obtención de **fuentes de energía renovable** a partir de la biodegradación anaerobia de residuos cítricos sólidos. Se ha comprobado la factibilidad de producir biogás a partir de los efluentes de la industria citrícola, en la que la digestión anaerobia en dos etapas permitió una elevada producción y rendimiento de biogás y metano<sup>80</sup>.

## 9 Biodisponibilidad de los nutrientes de *C. paradisi*.

La biodisponibilidad de los compuestos bioactivos depende principalmente de su estructura química, los efectos de la matriz y sus interacciones. El procesamiento de alimentos puede usarse para estabilizar y producir productos con una vida útil más larga, pero también puede usarse para aumentar la biodisponibilidad. Los estudios sobre bioactividad implican experimentos *in vivo* con seres humanos, aunque los métodos *in vitro* son útiles para determinar la estabilidad en condiciones gastrointestinales. La mayoría de los modelos dinámicos de digestión no simulan todo

el tracto gastrointestinal humano, sino solo la parte superior. Los sistemas dinámicos más complejos comprenden dos compartimentos, que simulan el estómago y el intestino delgado. Otros modelos incluyen la reproducción estática *in vitro* de la cavidad bucal y la saliva acoplada a un modelo gastrointestinal dinámico controlado por computadora con condiciones controladas (temperatura, secreción enzimática, pH y movimientos peristálticos)<sup>81</sup>.

Hasta la fecha, diferentes enfoques de formulación, que incluyen potenciadores de absorción, la transformación estructural (por ejemplo, profármacos, glicosilación) o tecnologías farmacéuticas (por ejemplo, complejos portadores, nanotecnología, cocristales), se han desarrollado para eludir el problema de la baja biodisponibilidad de los **flavonoides** activos del jugo de *C. paradisi* mediante la **mejora de su solubilidad** y un aumento en la tasa de disolución, el **aumento de su permeación** de la mucosa, la **prevención de su degradación** o metabolismo en el tracto gastrointestinal y su entrega directamente al tracto fisiológico. Como era de esperar, mediante el uso de estas estrategias, el comportamiento farmacocinético de varios flavonoides se ha mejorado en gran medida, lo que es beneficioso para mejorar su actividad biológica y su posterior aplicación clínica<sup>82</sup>.

Otro estudio relacionado con la biodisponibilidad de Vitamina C, demostró que la **encapsulación** de la vitamina C en nuevos tipos de liposomas causa un aumento de la biodisponibilidad de la vitamina C a nivel fisiológico, sin comprometer su potencia a nivel celular. El estudio clínico se llevó a cabo comparando con la ingesta oral de Vitamina C libre<sup>83</sup>.



## 10 Conclusiones.

La revisión presentada demuestra que *C. paradisi* y especialmente su fruto, el pomelo, es un alimento muy versátil para la prevención y tratamiento de diversas condiciones patológicas, aunque su uso como medicamento aún no ha sido aprobado debido a la falta de un mayor número de ensayos al respecto. Los estudios incluidos en esta revisión están centrados en los efectos producidos por el jugo o extractos obtenidos de la piel y semilla del pomelo, o bien por los compuestos químicos más abundantes en el mismo, principalmente el D-limoneno y la naringenina.

Para el extracto obtenido de la piel, así como su aceite esencial, varios estudios demuestran su potencial como agente **antibacteriano, antifúngico e insecticida**.

En cuanto a la semilla, se ha demostrado su **potencial antioxidante** cuando se consume en su totalidad, mientras que su extracto de glicerina tiene además actividad **antibacteriana**. Su extracto metanólico ha demostrado tener **propiedades beneficiosas para el sistema cardiovascular**, así como para el **tratamiento de la diabetes**, mientras que otros tipos de extractos de la semilla ayudarían a la **prevención de lesiones gástricas y hepáticas**.

En cuanto al jugo, diversos estudios han logrado establecer **efectos beneficiosos para el sistema cardiovascular**, así como para el **tratamiento de la diabetes y prevención de lesiones gástricas**, habiéndose confirmado también sus efectos popularmente atribuidos como **agente dietético**, pues es capaz de reducir los niveles de grasa y colesterol, así como de producir un descenso efectivo del peso.

Para el D-limoneno, se ha demostrado su **potencial antidiabético**, además de ser beneficioso para la **función gástrica** y tener un gran potencial para **mejorar la absorción de nutrientes** en el intestino. Además, ha demostrado tener **propiedades analgésicas y ansiolíticas**. También, estudios preliminares sugieren su posible uso como **anticancerígeno** para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, efecto que comparte con la **bergamotina**, también presente en el pomelo.

Otros estudios aportan evidencia sobre los efectos aportados por la naringenina,

quedando demostrados su actividad como agente **antioxidante y antidepresivo**, así como sus **efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular**.

Por último, estudios llevados a cabo con diferentes **furancumarinas** presentes en el pomelo muestran su capacidad para **incrementar la densidad ósea** mediante la estimulación de la diferenciación y función de los osteoblastos.

Además de sus usos médicos, en esta revisión se han mostrado otras aplicaciones que actualmente se está llevando a cabo con subproductos de la industria del pomelo, con aplicaciones tan diversas como su introducción en empaques activos o como biocombustible en la industria energética.

## 11 Referencias y notas

1. Pomelo: MedlinePlus suplementos.  
<https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/natural/946.html>.
2. Mabberley, D. J. Citrus (Rutaceae): A Review of Recent Advances in Etymology, Systematics and Medical Applications. *Blumea - Biodiversity, Evolution and Biogeography of Plants* **49**, 481–498 (2004).
3. Hagerty, M. J. Han Yen-chih's Chü lu (Monograph on the Oranges of Wên-chou, Chekiang). *T'oung Pao* **22**, 63–96 (1923).
4. WEBBER, H. J. History and development of the citrus industry. *The Citrus Industry* 1–37 (1967).
5. Swingle, W. T. *The Botany of Citrus and Its Wild Relatives of the Orange Subfamily (family Rutaceae, Subfamily Aurantioideae)*. (University of California Press, 1943).
6. Gmitter, F. G. Origin, Evolution, and Breeding of the Grapefruit. in *Plant Breeding Reviews* 345–363 (John Wiley & Sons, Ltd, 1995).  
doi:10.1002/9780470650059.ch10.
7. Nicolosi, E. et al. Citrus phylogeny and genetic origin of important species as investigated by molecular markers: *Theor Appl Genet* **100**, 1155–1166 (2000).
8. Ruiz Corral, J., García, G., ACUÑA, I., Flores, H. & Ojeda, G. *REQUERIMIENTOS AGROECOLÓGICOS DE CULTIVOS 2da Edición*. (2020).
9. USDA Plants Database. <https://plants.usda.gov/home/plantProfile?symbol=CIPA3>.
10. Rodrigo, M. J., Alquézar, B., Alós, E., Lado, J. & Zacarías, L. Biochemical bases and



<http://www.ars.usda.gov/services/docs.htm?docid=8964>.

19. Doorenbos, J., Kassam, A. & Bentvelsen, C. *Efectos del agua sobre el rendimiento de los cultivos*. (1979).
20. History, Global Distribution, and Nutritional Importance of Citrus Fruits - Liu - 2012 - Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety - Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1541-4337.2012.00201.x>.
21. Kelebek, H. Sugars, organic acids, phenolic compositions and antioxidant activity of Grapefruit (*Citrus paradisi*) cultivars grown in Turkey. *Industrial Crops and Products* **32**, 269–274 (2010).
22. Griffiths, J. F. *Handbook of agricultural meteorology*. (Oxford University Press, 1994).
23. Cristóbal-Luna, J. M., Álvarez-González, I., Madrigal-Bujaidar, E. & Chamorro-Cevallos, G. Grapefruit and its biomedical, antigenotoxic and chemopreventive properties. *Food Chem Toxicol* **112**, 224–234 (2018).
24. Drewnowski, A. & Gomez-Carneros, C. Bitter taste, phytonutrients, and the consumer: a review. *Am J Clin Nutr* **72**, 1424–1435 (2000).
25. Uckoo, R. M., Jayaprakasha, G. K., Balasubramaniam, V. M. & Patil, B. S. Grapefruit (*Citrus paradisi* Macfad) phytochemicals composition is modulated by household processing techniques. *J Food Sci* **77**, C921–926 (2012).
26. Hung, W.-L., Suh, J. H. & Wang, Y. Chemistry and health effects of furanocoumarins in grapefruit. *J Food Drug Anal* **25**, 71–83 (2017).

27. Natural Medicines Comprehensive Database.  
<https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/>.
28. Guarda, R. G. de la. Antifungal Effect of Citrus paradisi "grapefruit" on strains of Candida albicans isolated from patients with denture stomatitis. *Rev Estomatol Herediana*.
29. Okunowo, W., Oyedeji, O., Afolabi, L. & Matanmi, E. Essential Oil of Grape Fruit (Citrus paradisi) Peels and Its Antimicrobial Activities. *American Journal of Plant Sciences* **4**, 1–9 (2013).
30. Viuda-Martos, M., Ruiz-Navajas, Y., Fernández-López, J. & Pérez-Álvarez, J. Antifungal activity of lemon (Citrus lemon L.), mandarin (Citrus reticulata L.), grapefruit (Citrus paradisi L.) and orange (Citrus sinensis L.) essential oils. *Food Control* **19**, 1130–1138 (2008).
31. Sung-Hwan, C. H. O., Il-Won, S. E. O., Jong-Duck, C. & In-Saeng, J. O. O. Antimicrobial and Antioxidant Activity of Grapefruit and Seed Extract on Fishery Products. *Korean Journal of Fisheries and Aquatic Sciences* **23**, 289–296 (1990).
32. Oyelami, O. A., Agbakwuru, E. A., Adeyemi, L. A. & Adedeji, G. B. The effectiveness of grapefruit (Citrus paradisi) seeds in treating urinary tract infections. *J Altern Complement Med* **11**, 369–371 (2005).
33. Ruiz, M. J. et al. Toxic effect of citrus peel constituents on *Anastrepha fraterculus* Wiedemann and *Ceratitis capitata* Wiedemann immature stages. *J Agric Food Chem* **62**, 10084–10091 (2014).

34. Ivoke, N. *et al.* Effects of grapefruit (*Citrus paradisi* MACF) (Rutaceae) peel oil against developmental stages of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Southeast Asian J Trop Med Public Health* **44**, 970–978 (2013).
35. Sanei-Dehkordi, A., Sedaghat, M. M., Vatandoost, H. & Abai, M. R. Chemical Compositions of the Peel Essential Oil of *Citrus aurantium* and Its Natural Larvicidal Activity against the Malaria Vector *Anopheles stephensi* (Diptera: Culicidae) in Comparison with *Citrus paradisi*. *J Arthropod Borne Dis* **10**, 577–585 (2016).
36. Pérez-Fonseca, A., Alcalá-Canto, Y., Salem, A. Z. M. & Alberti-Navarro, A. B. Anticoccidial efficacy of naringenin and a grapefruit peel extract in growing lambs naturally-infected with *Eimeria* spp. *Vet Parasitol* **232**, 58–65 (2016).
37. Xu, G., Ye, X., Chen, J. & Liu, D. Effect of heat treatment on the phenolic compounds and antioxidant capacity of citrus peel extract. *J Agric Food Chem* **55**, 330–335 (2007).
38. Giamperi, L., Fraternali, D., Bucchini, A. & Ricci, D. Antioxidant activity of *Citrus paradisi* seeds glyceric extract. *Fitoterapia* **75**, 221–224 (2004).
39. Patel, K., Singh, G. K. & Patel, D. K. A Review on Pharmacological and Analytical Aspects of Naringenin. *Chin J Integr Med* **24**, 551–560 (2018).
40. Adeneye, A. A. Methanol seed extract of *Citrus paradisi* Macfad lowers blood glucose, lipids and cardiovascular disease risk indices in normal Wistar rats. *Nig Q J Hosp Med* **18**, 16–20 (2008).
41. Díaz-Juárez, J. A. *et al.* Effect of *Citrus paradisi* extract and juice on arterial

- pressure both in vitro and in vivo. *Phytother Res* **23**, 948–954 (2009).
42. Gattuso, G., Barreca, D., Gargiulli, C., Leuzzi, U. & Caristi, C. Flavonoid composition of Citrus juices. *Molecules* **12**, 1641–1673 (2007).
43. Adeneye, A. A. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of methanol seed extract of Citrus paradisi Macfad (Rutaceae) in alloxan-induced diabetic Wistar rats. *Nig Q J Hosp Med* **18**, 211–215 (2008).
44. Fujioka, K., Greenway, F., Sheard, J. & Ying, Y. The effects of grapefruit on weight and insulin resistance: relationship to the metabolic syndrome. *J Med Food* **9**, 49–54 (2006).
45. Mallick, N. & Khan\*, and R. A. Effect of Citrus paradisi and Citrus sinensis on glycemic control in rats. *AJPP* **9**, 60–64 (2015).
46. Kim, M. J., Hwang, J. H., Ko, H. J., Na, H. B. & Kim, J. H. Lemon detox diet reduced body fat, insulin resistance, and serum hs-CRP level without hematological changes in overweight Korean women. *Nutr Res* **35**, 409–420 (2015).
47. Brzozowski, T. *et al.* Grapefruit-seed extract attenuates ethanol-and stress-induced gastric lesions via activation of prostaglandin, nitric oxide and sensory nerve pathways. *World J Gastroenterol* **11**, 6450–6458 (2005).
48. Khan, R. A., Mallick, N. & Feroz, Z. Anti-inflammatory effects of Citrus sinensis L., Citrus paradisi L. and their combinations. *Pak J Pharm Sci* **29**, 843–852 (2016).
49. Dembinski, A. *et al.* Extract of grapefruit-seed reduces acute pancreatitis induced by ischemia/reperfusion in rats: possible implication of tissue antioxidants. *J*



- Physiol Pharmacol* **55**, 811–821 (2004).
50. Adeneye, A. Haematopoetic effect of methanol seed extract of *Citrus paradisi* Macfad (grape fruit) in Wistar rats. *Biomedical Research* **19**, (2008).
51. Millet, F. Huiles essentielles et essence de citronnier (*Citrus limon* (L.) Burm. f.). *Phytothérapie* **12**, 89–97 (2014).
52. Mahmoud, M. F., Gamal, S. & El-Fayoumi, H. M. Limonin attenuates hepatocellular injury following liver ischemia and reperfusion in rats via toll-like receptor dependent pathway. *Eur J Pharmacol* **740**, 676–682 (2014).
53. Dow, C. A., Going, S. B., Chow, H.-H. S., Patil, B. S. & Thomson, C. A. The effects of daily consumption of grapefruit on body weight, lipids, and blood pressure in healthy, overweight adults. *Metabolism* **61**, 1026–1035 (2012).
54. Lee, A. J., Chan, W. K., Harralson, A. F., Buffum, J. & Bui, B. C. The effects of grapefruit juice on sertraline metabolism: an in vitro and in vivo study. *Clin Ther* **21**, 1890–1899 (1999).
55. Bressler, R. Grapefruit juice and drug interactions. Exploring mechanisms of this interaction and potential toxicity for certain drugs. *Geriatrics* **61**, 12–18 (2006).
56. Hanley, M. J., Cancalon, P., Widmer, W. W. & Greenblatt, D. J. The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* **7**, 267–286 (2011).
57. Won, C. S., Oberlies, N. H. & Paine, M. F. Mechanisms underlying food-drug interactions: inhibition of intestinal metabolism and transport. *Pharmacol Ther* **136**, 186–201 (2012).

58. Kane, G. C. & Lipsky, J. J. Drug-grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc* **75**, 933–942 (2000).
59. Akamine, Y. *et al.* The change of pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers through the single and simultaneous grapefruit juice ingestion. *Drug Metab Pharmacokinet* **30**, 352–357 (2015).
60. Uesawa, Y., Takeuchi, T. & Mohri, K. Integrated analysis on the physicochemical properties of dihydropyridine calcium channel blockers in grapefruit juice interactions. *Curr Pharm Biotechnol* **13**, 1705–1717 (2012).
61. Benton, R. E., Honig, P. K., Zamani, K., Cantilena, L. R. & Woosley, R. L. Grapefruit juice alters terfenadine pharmacokinetics, resulting in prolongation of repolarization on the electrocardiogram. *Clin Pharmacol Ther* **59**, 383–388 (1996).
62. Ku, Y. M., Min, D. I. & Flanigan, M. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of microemulsion cyclosporine and its metabolite in healthy volunteers: does the formulation difference matter? *J Clin Pharmacol* **38**, 959–965 (1998).
63. Kupferschmidt, H. H., Fattinger, K. E., Ha, H. R., Follath, F. & Krähenbühl, S. Grapefruit juice enhances the bioavailability of the HIV protease inhibitor saquinavir in man. *Br J Clin Pharmacol* **45**, 355–359 (1998).
64. Castro, N. *et al.* Interaction between grapefruit juice and praziquantel in humans. *Antimicrob Agents Chemother* **46**, 1614–1616 (2002).
65. Jetter, A. *et al.* Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of sildenafil. *Clin Pharmacol Ther* **71**, 21–29 (2002).

66. Mouly, S., Morgand, M., Lopes, A., Lloret-Linares, C. & Bergmann, J.-F. Interactions médicaments–aliments en médecine interne : quels messages pour le clinicien ? *La Revue de Médecine Interne* **36**, 530–539 (2015).
67. Myung, K., Narciso, J. A. & Manthey, J. A. Removal of furanocoumarins in grapefruit juice by edible fungi. *J Agric Food Chem* **56**, 12064–12068 (2008).
68. Ko, J.-H., Arfuso, F., Sethi, G. & Ahn, K. S. Pharmacological Utilization of Bergamottin, Derived from Grapefruits, in Cancer Prevention and Therapy. *Int J Mol Sci* **19**, (2018).
69. Sun, J. D-Limonene: safety and clinical applications. *Altern Med Rev* **12**, 259–264 (2007).
70. Lima, N. G. P. B. et al. Anxiolytic-like activity and GC-MS analysis of (R)-(+)-limonene fragrance, a natural compound found in foods and plants. *Pharmacol Biochem Behav* **103**, 450–454 (2013).
71. Barrion, A. S. A., Hurtada, W. A., Papa, I. A., Zulayvar, T. O. & Yee, M. G. Phytochemical Composition, Antioxidant and Antibacterial Properties of Pummelo (*Citrus maxima* (Burm.) Merr. against *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. *Food and Nutrition Sciences* **5**, 749–758 (2014).
72. Kanmani, P. & Rhim, J.-W. Development and characterization of carrageenan/grapefruit seed extract composite films for active packaging. *Int J Biol Macromol* **68**, 258–266 (2014).
73. *Safety Assessment of Citrus Plant- and Seed-Derived Ingredients as Used in*

*Cosmetics.*

74. Pullar, J. M., Carr, A. C. & Vissers, M. C. M. The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients* **9**, 866 (2017).
75. Poljšak, B. & Dahmane, R. Free Radicals and Extrinsic Skin Aging. *Dermatol Res Pract* **2012**, 135206 (2012).
76. Anonymous. Cosmetics. *Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs - European Commission* [https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics\\_en](https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics_en) (2016).
77. Debbaudt, A., Ferreira, M. & Gschaider, M. Theoretical and experimental study of M2+ adsorption on biopolymers. III. Comparative kinetic pattern of Pb, Hg and Cd. *Carbohydrate Polymers* **56**, 321–332 (2004).
78. Lim, A. & Aris, A. Z. A review on economically adsorbents on heavy metals removal in water and wastewater. *Rev Environ Sci Biotechnol* **13**, 163–181 (2014).
79. García Villegas, V. R., Yipmantin Ojeda, A. G., Guzmán Lezama, E. G., Pumachagua Huertas, R. & Maldonado García, H. J. Estudio de la cinética de biosorción de iones plomo en pectina reticulada proveniente de cáscaras de cítricos. *Revista de la Sociedad Química del Perú* **77**, 173–181 (2011).
80. Keeler A., Moser M., Wilkie A., Wimberly J. *Energy from citrus wastes in Belize: industry over review. A Report of the Office of Energy and Infrastructure, Bureau for Research and Development U.S. Agency for International Development.* [http://pdf.usaid.gov/pdf\\_docs/PNABK504.pdf](http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PNABK504.pdf).
81. Holst, B. & Williamson, G. Nutrients and phytochemicals: from bioavailability to

- bioefficacy beyond antioxidants. *Curr Opin Biotechnol* **19**, 73–82 (2008).
82. Zhao, J., Yang, J. & Xie, Y. Improvement strategies for the oral bioavailability of poorly water-soluble flavonoids: An overview. *Int J Pharm* **570**, 118642 (2019).
83. Łukawski, M. *et al.* New oral liposomal vitamin C formulation: properties and bioavailability. *J Liposome Res* **30**, 227–234 (2020).